

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年11月27日 (27.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/097061 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/4985, 9/06, A61P 17/00,
37/08, C07D 487/04, A61K 7/00, 7/50, 9/08, 9/12, 9/72

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/05063

(22) 国際出願日: 2003年4月21日 (21.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-119475 2002年4月22日 (22.04.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社
日本生物製剤 (JAPAN BIOPRODUCTS IND. CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒151-0063 東京都渋谷区富ヶ谷1丁
目4-4-4 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 八木 晟
(YAGI, Akira) [JP/JP]; 〒811-2304 福岡県粕屋郡
粕屋町仲原4-4-6-4 Fukuoka (JP). 信太 隆夫
(SHIDA, Takao) [JP/JP]; 〒168-0064 東京都杉並区永
福2丁目2-3 Tokyo (JP). 劉 克辛 (RYU, Kokushin)[JP/JP]; 〒176-0022 東京都練馬区向山4丁目
3-2-2-308 Tokyo (JP). 郭太乙 (KAKU, Taiichi)
[JP/JP]; 〒151-0063 東京都渋谷区富ヶ谷1丁目
4-4-4 Tokyo (JP). 角田 喜治 (KADOTA, Yoshi-
haru) [JP/JP]; 〒571-0013 大阪府門真市千石東町
5-3-0-2 Osaka (JP).(74) 代理人: 廣瀬 孝美 (HIROSE, Takayoshi); 〒530-0047
大阪府大阪市北区西天満5丁目1-3番3号 高橋ビ
ル北3号館6階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, KR, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: EXTERNAL PREPARATION FOR ALLERGIC DISEASES

(54) 発明の名称: アレルギー性疾患治療用外用剤

(57) Abstract: External preparations for allergic diseases which contains as the active ingredient 3'-hydroxymethyl-4-hydroxy-
pyrrolid[1,2-f]2',5'-piperazinedione. Because of having effects of preventing and treating allergic diseases, the above compound
is usable in preventing and treating various allergic diseases (for example, atopic dermatitis, urticaria, allergic nephritis, allergic con-
junctivitis, pollinosis, allergic asthma, etc.).(57) 要約: 本発明は、3'-ハイドロキシメチル-4-ハイドロキシピロリド[1,2-f]2',5'-ピペラジンジオンを有効成分とし
て含有するアレルギー性疾患治療用外用剤である。上記の化合物はアレルギー性疾患の予防・治療作用を有してお
り、本発明の外用剤は各種のアレルギー性疾患(例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレル
ギー性結膜炎、花粉症、アレルギー性喘息等)の予防・治療に利用することができる。

明細書

アレルギー性疾患治療用外用剤

5 技術分野

本発明はアレルギー性疾患治療用外用剤に関する。より詳細には、ピペラジンジオン誘導体を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療用外用剤に関する。

背景技術

- 10 アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性喘息、花粉症等の I 型アレルギー性疾患は年々増加の一途をたどり、その影響は単に患者の肉体的苦痛に止まらず、患者あるいは家族の精神的苦痛をも伴うことから大きな社会問題となっている。係るアレルギー疾患が増加した要因には、遺伝的素因のほかに、食生活の変化、ダニ抗原の発生しやすい住居やペットの室内飼育などによる生活様式の変化、ストレス、大
- 15 気汚染や受動喫煙などの環境変化等が考えられているが明確な結論や対処法は得られていない。

- アトピー性皮膚炎などの I 型アレルギー性疾患は、侵入したアレルゲンと免疫グロブリン E が患者の体内で反応し、肥満細胞を刺激して、ヒスタミンやロイコトリエン等の炎症性メディエーターを放出させることで惹起される。より詳細には、ア
- 20 レルゲンが、その侵入局所の肥満細胞の細胞表面にその Fc 部分で結合している IgE 抗体 2 分子の Fab と結合し架橋すると、その細胞に脱顆粒反応が起こる。その顆粒中のヒスタミン、ロイコトリエン、セロトニン、ヘパリン、遅反応性物質 (SRS-A)、好酸球遊走因子 (ECF-A) などが放出され、平滑筋収縮、粘液分泌亢進、血管透過性亢進などの一連の免疫薬理学的反応を生じ、アレルギー症状が現れる。

- 25 上記のアレルギー性疾患の治療にはステロイド剤、植物抽出物などが使用されており、効果の面からステロイド剤が繁用されている。しかし、ステロイド剤は副作用が強く、長期の使用には適さないという問題がある。更に、使用方法、使用時期などを誤ると十分な効果が得られず、手軽に使用することができなかった。

- 上述のように、従来からアレルギー疾患の治療に用いられているステロイド剤に
- 30 は種々の問題があり、副作用が少なく、長期に亘り、簡便に使用できるアレルギー

性疾患治療用外用剤が求められている。

本願発明者らは、ヒト胎盤水解物中の生理活性物質を同定するために、ヒト胎盤水解物を分離・精製したところ、細胞増殖作用、細胞保護作用などを有するハイドロキシプロリン誘導体を見出し、特許出願を行った（WO 99/47546 公報参照）。本発明者らは、上記のハイドロキシプロリン誘導体の研究を進めたところ、
5 ピペラジンジオン誘導体がアレルギー性疾患の予防・治療に有効であることを見出して本発明を完成した。

本発明はかかる知見に基づいてなされたもので、本発明はピペラジンジオン誘導体を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療用外用剤を提供することを目的
10 とする。

発明の開示

本発明の要旨は、3'-ハイドロキシメチル-4-ハイドロキシピロリド[1, 2-f]2', 5'-ピペラジンジオン誘導体を有効成分として含有するアレルギー性
15 疾患治療用外用剤である。

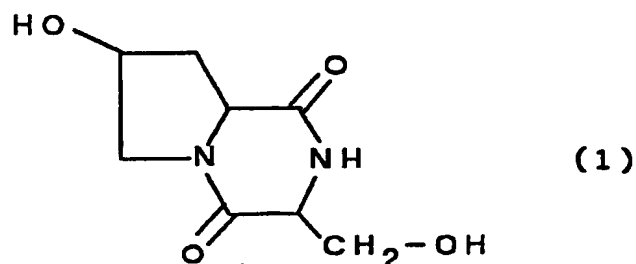
また、本発明のアレルギー性疾患治療用外用剤は、アトピー性皮膚炎治療剤として好適に使用される。

図面の簡単な説明

20 図1は、本発明の外用剤の有効成分である化合物の即時型皮膚炎発症抑制効果を示す図である。図中の**は $p < 0.01$ を意味する。

発明を実施するための最良の形態

本発明の外用剤の有効成分である3'-ハイドロキシメチル-4-ハイドロキシ
25 ピロリド[1, 2-f]2', 5'-ピペラジンジオンは公知化合物であり、下記の構造式(1)で示される。



上記の化合物は、例えば、前掲のWO 99/47546 公報などに記載の方法で得ることができる。

5 なお、構造式(1)で表される化合物は分子内に不斉炭素及び環構造を有しており、当該不斉炭素及び環構造に基づく光学異性体、幾何異性体、それらの混合物の全てを本発明の化合物は包含するものとする。好ましい化合物としては、シクロ(トランス-4-L-ヒドロキシプロリン-L-セリン)が挙げられる。

10 本発明のアレルギー性疾患治療外用剤において、その治療対象としては、例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、アレルギー性喘息などが例示され、主としてI型アレルギー性疾患が対象とされる。

15 本発明の外用剤は、構造式(1)で表される化合物を、適宜の薬理的に許容される添加剤(例えば、担体、賦形剤、希釈剤等)などの製薬上必要な成分と混合し、外用剤(軟膏、液剤、ローション、噴霧剤、吸引剤、点鼻剤、点眼剤、入浴剤など)の形態の医薬製剤に調製され、外用(局所)又は吸引及び通氣的に投与される。当該製剤は製剤上の常套手段に準じて調製することができる。構造式(1)で表される化合物の含量は、製剤形態、疾患、患者の症状などにより適宜変更することができ、上記製剤中に構造式(1)で表される化合物はその有効量が配合される。

20 本発明の製剤の効果的な投与量及び投与スケジュールは経験的に決定することができ、当該決定は当業者にとって自明である。また、投与量は投与ルート、症状、患者の体重あるいは年齢などによって適宜調整されるが、1~100mg/kg 体重の範囲から選択され、好ましい範囲は2.5~50 mg/kg 体重、より好ましくは25 mg/kg 体重程度であり、これを1日1回又は数回に分けて投与される。

産業上の利用可能性

本発明の外用剤の有効成分である構造式（１）で表される化合物はアレルギー性疾患の予防・治療作用を有しており、本発明の外用剤は各種のアレルギー性疾患の予防・治療に利用することができる。

5 実施例

以下、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

実施例 1

即時型皮膚反応モデルを用いた試験

- 10 実験動物としてマウス（BALB/cAnNCrj 系、雌、7 週齢、体重 20～30 g）を用いた。

実験動物の受身感作は、希釈した抗血清（10 μ g/site）をマウスの耳介の内側に、週 1 回で 3 週間（計 3 回）注入することにより行った。

- 15 アレルギー性皮膚炎の誘発は、受身感作 48 時間後に、抗原（卵白アルブミン／エバンスブルー）を 0.5 mg／マウス（0.25 ml／マウス）で尾静脈に注入することにより行った。

- 試験物質は、構造式（１）で表される化合物を、9 mg／g（試験薬剤 1）、3 mg／g（試験薬剤 2）及び 1 mg／g（試験薬剤 3）を含有する軟膏を調製して用いた。係る試験薬剤の投与は、上記の誘発の 30 分前及び 1 時間前の 2 回に耳介内
20 側皮膚に 20 mg 軟膏／s i t e で塗布した。

- 皮膚炎の抑制効果は漏出色素測定により行った。より具体的には、誘発 30 分後にマウスを頸椎脱臼により安楽死させ、両耳耳介を採取した。一对の耳介を合わせ、1 N 水酸化ナトリウム溶液中で 37℃、16 時間以上放置して組織溶解液を得た。この溶液に 2.5 N リン酸溶液／アセトン混合液（3：17）を 1 N 水酸化カリウム
25 ム溶液の 4 倍量加え、攪拌した後、遠心分離（3000rpm、15 分間）し、上澄を採取した。採取した上澄の 620 nm における吸光度を測定し、漏出色素量を算出した。なお、比較対照として、市販薬であるタクロリムス（Tacrolimus）を使用して同様に試験した。

- その結果を図 1 に示す。図 1 に示されるように、上記の試験物質は色素の漏出を
30 強く抑制しており、皮膚炎の発症を防止できることが明らかとなった。

製剤例 1

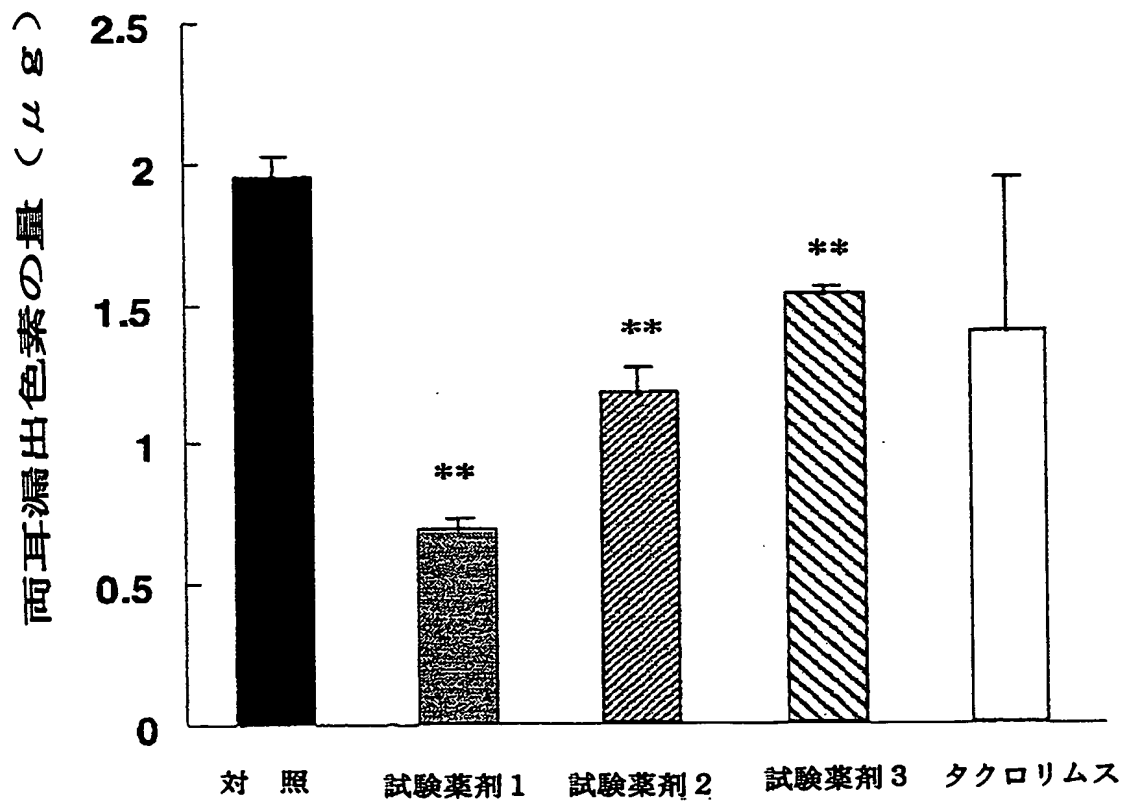
軟膏製剤の調製

- 5 構造式(1)で表される化合物を、ワセリン、ステアリルアルコール、プロピレングリコール及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を主剤とする親水軟膏基剤に加え、常法に準じ、当該化合物を9 mg / g 含有する軟膏を調製した。

請求の範囲

1. 3'-ハイドロキシメチル-4-ハイドロキシピロリド[1, 2-f]2', 5'-ピペラジンジオンを有効成分として含有するアレルギー性疾患治療用外用剤。
- 5 2. アトピー性皮膚炎治療剤である請求項1記載のアレルギー性疾患治療用外用剤。
3. 3'-ハイドロキシメチル-4-ハイドロキシピロリド[1, 2-f]2', 5'-ピペラジンジオンの有効量を投与することからなるアレルギー性疾患の治療法。
4. アレルギー性疾患が、アトピー性皮膚炎である請求項3記載の治療法。
- 10 5. アレルギー性疾患治療用外用剤を製造するための3'-ハイドロキシメチル-4-ハイドロキシピロリド[1, 2-f]2', 5'-ピペラジンジオンの使用。
6. 外用剤が、軟膏、液剤、ローション、噴霧剤、吸引剤、点鼻剤、点眼剤、入浴剤である請求項5記載の使用。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4985, 9/06, A61P17/00, 37/08, C07D487/04, A61K7/00, 7/50, 9/08, 9/12, 9/72

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4985, 9/06, A61P17/00, 37/08, C07D487/04, A61K7/00, 7/50, 9/08, 9/12, 9/72

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-288106 A (Japan Bioproducts Ind. Co., Ltd.), 16 October, 2001 (16.10.01), Claims; Par. No. [0008] (Family: none)	1, 2, 5, 6
A	WO 99/47546 A (Japan Bioproducts Ind. Co., Ltd.), 23 September, 1999 (23.09.99), Claims & JP 11-21295 A & CA 2323808 A & AU 9889984 A & EP 1067138 A1	1, 2, 5, 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
02 September, 2003 (02.09.03)

Date of mailing of the international search report
16 September, 2003 (16.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05063

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Liu, Ke-Xin, et al., "Hydroxyprolylserine derivatives JBP923 and JBP485 exhibit the antihepatitis activities after gastrointestinal absorption in rats", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 294(2), pages 510 to 515, (2000)	1, 2, 5, 6
A	YAGI, Akira et al., "Effect of cyclo (trans-4-L-hydroxyprolyl-L-serine) from hydrolyzate of human placenta on baby hamster kidney (BHK)-21/C-13 cells", Natural Medicines (Tokyo), 52(2), pages 156 to 159, (1998)	1, 2, 5, 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05063

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3, 4
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 3 and 4 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4985, 9/06, A61P17/00, 37/08, C07D487/04,
A61K7/00, 7/50, 9/08, 9/12, 9/72

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4985, 9/06, A61P17/00, 37/08, C07D487/04,
A61K7/00, 7/50, 9/08, 9/12, 9/72

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-288106 A (株式会社日本生物製剤) 2001.10.16 特許請求の範囲、段落番号【0008】 (ファミリー無し)	1, 2, 5, 6
A	WO 99/47546 A (株式会社日本生物製剤) 1999.09.23 特許請求の範囲 & JP 11-21295 A & CA 2323808 A & AU 9889984 A & EP 1067138 A1	1, 2, 5, 6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.09.03

国際調査報告の発送日

16.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4C

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Liu, Ke-Xin, 他, "Hydroxyprolylserine derivatives JBP923 and JBP485 exhibit the antihepatitis activities after gastrointestinal absorption in rats", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 294 (2) pp510-515 (2000)	1, 2, 5, 6
A	Yagi, Akira, 他, "Effect of cyclo (trans-4-L-hydroxyprolyl-L-serine) from hydrolyzate of human placenta on baby hamster kidney (BHK)-21/C-13 cells", Natural Medicines (Tokyo), 52(2) pp156-159 (1998)	1, 2, 5, 6

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3, 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲第3項及び第4項には、ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。